

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АНАЛГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

А.М.Балашов, И.Е.Шахбазян¹

Московский НИИ психиатрии,

¹ММА им. И.М.Сеченова

Боль является одной из главных причин, заставляющих людей обращаться за врачебной помощью, а ее лечение остается на сегодняшний день наиболее масштабной задачей для клиницистов. Среди многих способов облегчения страданий пациентов медикаментозный подход остается основным. Лидирующие позиции сохраняют опиоидные анальгетики, постоянно расширяется круг рекомендуемых препаратов этой группы. Однако серьезные побочные эффекты опиоидов, главным образом угнетение дыхания при однократном применении и развитие зависимости при длительном назначении, значительно ограничивают возможности их использования в медицинских целях. Необходимость преодоления негативного влияния опиоидов создала предпосылки для развития концепции ротации препаратов этой группы, позволяющей, если не преодолеть, то минимизировать формирование резистентности к лечению и наркологических проявлений [34].

Помимо опиоидов, терапия болевых синдромов разного генеза осуществляется фармацевтическими препаратами различных групп, при этом в стадии изучения находятся новые соединения. Например, в дополнение к традиционному лечению нейропатической боли антиконвульсантами, антидепрессантами и антиаритмическими средствами, агонистами γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), антагонистами N-метил-D-аспаратных (НМДА)-рецепторов, в настоящее время ведутся исследования веществ, модифицирующих нейротрансмиссию, в том числе получаемых из экзотических животных источников, в частности, конотоксина, добываемого из морских змей, и эпилептина из некоторых видов лягушек [5]. Медикаментозное лечение боли при новообразованиях осуществляется антагонистами НМДА-рецепторов, бифосфонатами, в частности, при метастатических болях в костях [36]. При болях иной этиологии также применяют препараты с точкой приложения активности в разных патогенетически значимых биохимических системах: блокаторы тетродотоксин-резистентных натриевых каналов и блокаторы кальциевых каналов N-типа, агонисты никотиновых рецепторов, антагонисты пептидных рецепторов, ваниллоиды, каннабиноиды, агонисты α_2 -адренорецепторов, модуляторы пуриновых рецепторов [4]. Кроме перечисленных групп лекарственных средств, при всех разновидностях боли препаратами выбора являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а при болях, сопровождающих ревматическую патологию, они представляются главным инструментом патогенетической терапии.

НПВП относятся к одной из самых распространенных групп препаратов безрецептурного отпуска. Практикующим врачам и исследователям хорошо известны основные фармакологические эффекты, вызываемые НПВП: противовоспалительный и анальгезирующий. Со времени открытия явления подавления этими препаратами образования простагландинов [65] считается, что ингибирование простагландин-зависимых процессов обуславливает весь спектр физиологических, поведенческих и клинических проявлений действия НПВП на организм. В дальнейшем механизм влияния этих препаратов на обмен липидов был уточ-

нен. Установлено, что точкой приложения активности НПВП является фермент циклооксигеназа (ЦОГ), существующий в двух формах: конститутивный изофермент ЦОГ-1 и индуцируемая изоформа ЦОГ-2. При этом конкретный фармакологический эффект НПВП обусловлен клеточной специфичностью мишеней, содержащих ЦОГ. Долгое время считалось, что анальгетическая активность НПВП связана с периферическим угнетением синтеза простагландинов и предотвращением гипералгезии, вызываемой брадикинином и цитокинами через ингибирование высвобождения фактора некроза опухолей (ФНО)- α . В то же время накапливаются данные о том, что анальгетическое действие НПВП может быть обусловлено несколькими независимыми механизмами, в том числе реализуемыми на уровне ЦНС. В пользу этого свидетельствуют данные об экспрессии ЦОГ-2 в спинном мозге, где этот фермент вместе с окисью азота принимает участие в проведении болевой импульсации.

Значимость простагландин-зависимых процессов в ЦНС описана в обзоре [1], вышедшем на русском языке в 1995 г. Однако за время, прошедшее после указанной публикации, появилось значительное количество новых данных по этому вопросу, что сделало целесообразным подготовку настоящего обзора, в котором рассмотрены возможные центральные механизмы анальгетического действия НПВП, реализующиеся, главным образом, на уровне заинтересованных медиаторных систем, в том числе не связанные с влиянием на синтез простагландинов.

НПВП и опиоидная система. Предположения о реализации центральных механизмов обезболивающего действия НПВП привели к серии исследований, посвященных взаимодействию этих препаратов с эндогенной опиоидной системой, которая оказывает многообразное регулирующее влияние на функции разных медиаторных систем. В ранних фармакологических экспериментах была показана возможность антагонизма НПВП и морфина. При подкожном введении парацетамол и ацетилсалицилат уменьшают антиноцицептивное действие морфина [68]. С другой стороны, они не влияют на выраженность антагонистических свойств налоксона, однако снижают способность морфина при предварительном введении повышать активность этого антагониста. В экспериментах с центральным введением веществ кеторолак проявляет антиноцицептивное действие в тестах на крысах [60]. При этом НПВП уменьшает обезболивающее действие агониста α_2 -рецепторов клонидина, а опиоидный антагонист налоксон обращает обезболивающий эффект обоих веществ, которые *in vitro* не вытесняют лиганды из δ -, μ - или κ -рецепторов, т.е. не способны к непосредственному взаимодействию с опиоидными рецепторами. Отсутствие связывания в активном центре рецептора не означает отсутствия влияния на рецепторы: так, хотя подобно другим НПВП клониксикат в концентрациях вплоть до 10^{-4} М не связывается *in vitro* с опиоидными рецепторами, при введении *in vivo* в течение 10 дней он вызывает увеличение активности μ -рецепторов в таламусе, зубчатой извилине, парietальной коре; δ - в латеральной перегородке; κ - в ядрах таламуса [44].

О синергизме НПВП и морфина в различных тестах с достаточной убедительностью свидетельствуют и другие исследования. Индометацин потенцирует такие эффекты морфина, как угнетение двигательной активности и гипертермию, он также усиливает способность налоксона к реализации антагонистиче-

ских свойств [42]. При введении в желудочки мозга индометацина и нимесулида не вызывают изменений базальной электрической активности дофаминовых нейронов, проецирующихся в п. ассимбелс, однако двукратно потенцируют активирующий эффект морфина [37]. Более того, в поведенческих экспериментах (условная реакция предпочтения места) нимесулид проявляет подкрепляющие свойства в меньших дозах, чем используемые при противовоспалительной терапии [20]. Парацетамол, метамизол, аминифеназон (пирамидон), ацетилсалицилат, подобно морфину, угнетают электрическую активность нейронов дорзомедиальной части вентрального ядра таламуса, хотя их эффект не столь выражен, как у наркотика [12]. Индометацин в 3 раза усиливает слабый угнетающий эффект морфина на электрическую активность, вызванную ГАМК в нейронах околоводопроводного серого вещества. Пироксикам проявляет сходное, однако несколько менее выраженное действие; при этом эффекты обоих НПВП не блокируются неспецифическим ингибитором синтеза белка циклогексимидом [66].

Поскольку НПВП могут изменять выраженность фармакологической активности морфина, представляется целесообразным предположение о возможных аддитивных свойствах этих препаратов. В одной из первых работ, в которых наряду с другими веществами изучали наличие у ацетилсалициловой кислоты подкрепляющих свойств, были получены "обнадеживающие" предварительные результаты [40]. В отношении индометацина мнения разных исследовательских групп противоречивы - от констатации отсутствия эффекта [17] до выявления способности блокировать развитие вызванных налоксоном проявлений синдрома отмены морфина [31]. Эффективность индометацина подтверждена в последнее время [19]. В экспериментах на животных установлено, что кеторолак и ибупрофен предотвращают и обращают развитие толерантности к опиатам [46]; такими же свойствами обладает нимесулид [47]. Кеторолак, нимесулид и селективный ингибитор индуцируемой изоформы ЦОГ-2 DuP 697 также уменьшают проявления физической зависимости от опиоидов [62]. Возможность блокады развития зависимости от опиоидов подтверждается эпидемиологическими наблюдениями. В начале 90-х гг прошлого века в Дании появилась тенденция к злоупотреблению кодеином. Кодеин входит в состав трех препаратов безрецептурного отпуска, где он содержится в смеси с ацетилсалициловой кислотой. Однако только один из них приобретался с целью наркотизации, так как из него кустарным способом легко сепарируется кодеин. В сочетании с салицилатами кодеин наркоманами не используется [28].

Из изложенного материала можно сделать заключение, что НПВП способны облегчать функционирование эндогенной опиоидной системы, вызывая при хроническом применении явление гиперсенситизации опиоидных рецепторов. Имеющиеся экспериментальные данные не позволяют дифференцировать зависимый и независимый от простагландинов способы влияния НПВП на опиоидную систему.

НПВП и возбуждающие аминокислоты. При исследовании значимости глутаматной системы ЦНС в формировании анальгезии, вызванной НПВП, было установлено, что кеторолак предотвращает и блокирует электрическую активность нейронов, стимулированную синтетическим аналогом глутаминовой кислоты НМДА [54]. Вместе с тем НПВП не всегда выступают в роли блокаторов эффектов лигандов глутаматных рецепторов, но могут и усиливать их действие. При изучении возможных механизмов слуховых нарушений, вызываемых НПВП, было показано, что ацетилсалициловая кислота не изменяет величину потенциал-зависимого тока ионов Na^+ и K^+ в культуре клеток спирального ганглия I типа [45]. Вместе с тем она потенцирует эффект глутамата через рецепторы НМДА, не изменяя активности лиганда, обусловленной другой разновидностью - рецепторами к АМПА (селективный аналог глутамата α -амино-3-гидроксис-5-метилизопропионат). Возможно, этот эффект ацетилсалицилата связан с ингибированием ЦОГ, поскольку сходным действием обладает мекенат [24]. Аналогично этому флурбипрофен не влияет на базальный уровень высвобождения глутамата из срезов мозжечка, однако значительно усиливает стимулирующий эффект K^+ или вератридина [14]. Действие НПВП обращается антагонистом НМДА-рецепторов CPP, тогда как ан-

тагонист метаболитных глутаматных рецепторов L-AP3 блокирует только усиление K^+ -зависимой стимуляции. Для некоторых НПВП, например дипирона, с помощью фармакологического анализа показана возможность непосредственного взаимодействия с глутаматными рецепторами [6].

Способность НПВП действовать на рецепторы НМДА проиллюстрирована нейробиохимическими исследованиями. При подкожном введении диклофенак обнаруживается в отделах головного мозга. На этом фоне увеличивается концентрация кинуреновой кислоты в ЦНС, главным образом в среднем мозге и люмбо-сакральных отделах спинного мозга. В свою очередь, кинуреновая кислота является эндогенным антагонистом глицина - облигатного позитивного модулятора НМДА-рецепторов. Следовательно, диклофенак опосредовано приводит к уменьшению активности системы возбуждающих аминокислот. В этом может заключаться, в том числе, центральный механизм обезболивающего действия НПВП [15].

НПВП и обмен липидов. Приведенные выше данные позволяют предполагать, что развитие биохимических, физиологических, поведенческих реакций, вызываемых НПВП, связано с нарушением баланса алгических (E2) и анти-алгических (F2, D2) простагландинов, образующихся с помощью ЦОГ. Вместе с тем, дизайн некоторых экспериментов позволяет допускать наличие не связанного с простагландинами пути взаимодействия НПВП с рецепторными системами [64]. Возможна реализация опосредованного влияния НПВП с вовлечением иных, хотя и родственных простагландинам, субстратов обмена липидов, в частности арахидоновой кислоты [11]. Метаболизм арахидоновой кислоты, в значительной степени зависит от активности ферментов: ЦОГ, приводящей к образованию простагландинов, и фосфолипазы A2, инициирующей так называемый "каскад арахидоновой кислоты" с образованием ряда соединений, принадлежащих к семейству эйкозаноидов [57].

Синтезирующиеся в клетках нервной системы липидные молекулы способны воздействовать на рецепторные компоненты синаптических образований разных типов и выброс медиаторов. В модельных экспериментах на синаптических коры головного мозга крыс показано, что в присутствии фосфолипазы A2, так же как при внесении в инкубационную смесь ненасыщенных жирных кислот - арахидоновой, олеиновой, докозагексаеновой (но не насыщенных - стеариновой, пальмитиновой), ингибируется вызванный мусцимолом ток анионов Cl^- [51]. Индометацин и нордигидрогваяретовая кислота (ингибитор липоксигеназы) также уменьшают эффект мусцимола, что может свидетельствовать о роли эндогенной арахидоновой кислоты. Ингибирование функций ГАМК-ергической системы приводит к усилению нейрональной активности и может служить патогенетическим звеном в формировании боли, а также в повреждении нейронов при судорогах, церебральной ишемии или нейродегенеративных процессах. Различные субстраты арахидонового каскада могут выступать в качестве аллостерических регуляторов рецепторов. В частности, арахидоновая кислота является аллостерическим ингибитором никотиновых рецепторов [38].

В регуляции восприятия боли принимают участие липиды семейства эйкозаноидов, функционально представляющие собой эндогенные каннабиноиды, т.е. эндогенные аналоги действующего начала препаратов конопли. Основными эндоканнабиноидами являются анамид (N-арахидонилэтаноламид, АЕА) и N-пальмитоилэтаноламид (РЕА), активирующие соответственно CB1 и CB2 подтипы каннабиноидных рецепторов. Анамид и РЕА синтезируются в головном мозге из N-ацилфосфатидилэтанолamina с помощью Ca^{2+} -зависимой фосфодиэстеразы D-типа, потенцируемой cAMP [10]. Существуют данные о том, что эндоканнабиноиды, кроме каннабиноидных, могут взаимодействовать с ваниллоидными рецепторами VR1, "классическим" лигандом которых является капсаицин [48]. Представляя собой агонисты этих рецепторов, они могут оказывать модулирующее действие на сенсорные реакции. Взаимодействие с VR1-рецепторами, а не CB1-рецепторами, вероятно, обеспечивает на спинальном уровне аналгетическое действие анамидов [29].

АЕА и РЕА способны обращать некоторые эффекты фактора роста нервов, принимающего участие в формировании воспалительных реакций и алгических проявлений [18]. На вовлечен-

ность эндоканнабиноидов в воспалительные процессы в нервной системе указывают данные об их влиянии на подвижность микроглиальных клеток [21]. Существует предположение, что АЕА и РЕА могут влиять на синтез простагландинов в ЦНС – эффект, известный в отношении каннабиноидов [49]. Возможный механизм связан с индукцией экспрессии ЦОГ-2 и соответствующим усилением синтеза простагландина Е2. Стабильный аналог анандамида R(+)-метанандамид, так же как и Δ-9-тетрагидроканнабинол, вызывают указанные изменения в культуре Н4 нейтроглиомы человека. При этом эффект не обращается селективным антагонистом СВ1-рецепторов АМ-251, однако указанные биохимические изменения блокируются специфическими ингибиторами р38 и р42/44 митоген-зависимых протеинкиназ: соответственно SB203580 и PD98059. Полученные результаты указывают на возможность независимого от каннабиноидных рецепторов влияния каннабиноидов и их эндогенных аналогов на экспрессию ЦОГ-2 по протеинкиназному механизму.

НПВП и окись азота. Нейрохимические внутриклеточные процессы, развивающиеся после активации медиаторных систем, могут включать в себя изменения образования окиси азота (NO), например, гиперпродукция NO наблюдается в спинном мозге при активации рецепторов НМДА [67]. Известные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что система NO имеет патогенетическую значимость в формировании боли и воспаления, болезней сердечно-сосудистой системы, остеопороза, недержания мочи, болезни Альцгеймера, заболеваний органов дыхания [8].

При исследовании механизмов анальгезии, возникающей вследствие применения НПВП, установлено, что потеря болевой чувствительности после приема диклофенака блокируется ингибитором синтеза NO метиловым эфиром NG-нитро-L-аргинина (L-NAME) или ингибитором активации NO-гуанилатциклазы метиловым синим [61]. Возможный вклад метаболического пути NO-иГМФ с последующей активацией АТФ-чувствительных K⁺-каналов в развитие анальгетического действия кеторолака доказывается фармакологическими экспериментами. Эффект кеторолака блокируется L-NAME и активируется донором NO S-нитрозо-N-ацетилпенициламином [32]. Ацетилсалициловая кислота вызывает экспрессию фермента индуцируемой синтазы NO (iNOS) [35]. Сходные молекулярно-биологические последствия регистрируются при использовании селективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба, который приводит не только к снижению экспрессии этого фермента, но и увеличению синтеза iNOS [41]. Вовлеченность системы образования NO в проведении анальгетического эффекта НПВП подчеркивается результатами экспериментов на knock-out мышцах, дефицитных по гену, кодирующему iNOS. Индометацин утрачивал способность к анальгезии у этих животных [23].

НПВП и ГАМК. Существует ряд данных, свидетельствующих о непосредственном взаимодействии НПВП с рецепторными системами, прежде всего, с системой ГАМК. Первоначальные результаты имели отношение к клиническим наблюдениям за пациентами, получавшими антибактериальную и/или противовоспалительную терапию. Антибиотики пиперазинхинолоновой природы офлоксацин и цiproфлоксацин сравнительно редко вызывают нежелательные реакции в виде эпилептоформных припадков или галлюцинаций, однако частота этих осложнений существенно возрастает, если они применяются в комбинации с НПВП [52]. Впоследствии эти данные получили подтверждение в экспериментах на животных [25]. Указанные антибиотики и в еще меньшей степени – НПВП (фенбуфен и бифенилуксусная кислота) незначительно ингибируют вызванную ГАМК электрофизиологическую активность нейронов; в то же время при комбинированной аппликации эффект увеличивался в 5 раз. Кроме того, сочетание НПВП (фенбуфен, индометацин, напроксен) и пиперазинхинолоновых антибиотиков уменьшают ток Cl⁻, вызванный пентобарбиталом; биохимическими исследованиями установлено, что в основе выявленных изменений может лежать снижение сродства ГАМК к рецепторам [3]. Сходные взаимоотношения описаны для НПВП и антимикробных производных фторхинолона (левофлоксацин, спарфлоксацин, грепафлоксацин), а также 7-азабицикло- производных (тровафлоксацин и моксифлоксацин) [13].

В биохимических экспериментах установлено, что пиперазинхинолоны норфлоксацин, цiproфлоксацин, эноксацин и пипемидиновая кислота способны полностью обращать изменения конформации хлорного канала ГАМК-рецепторного комплекса, вызванных ГАМК, которые выражаются в подавлении связывания ТВБПС (t-бутилбисциклофосфотрионат) хлорным каналом [56]. НПВП – производные арилалконовой кислоты сами по себе, не вызывают изменений связывания ГАМК или ее способности ингибировать связывание ТВБПС. Однако они потенцируют ингибирующий эффект антибиотиков; при этом наиболее эффективным был фелбинак > флупирофен > аниролак > метиазиновая кислота > толметин = кетопрофен = фенбуфен = индометацин > фенпрофен > ибупрофен = ± напроксен = сулиндак с максимальным эффектом усиления активности антибиотиков в 26 раз. Аналогичные результаты с активацией ингибирующего действия антибиотиков в 50 и даже 280 раз были получены другими авторами, при этом установлено, что эффективность НПВП не связана с изменением фармакокинетики хинолонов [30]. НПВП иной химической структуры, такие как ацетилсалицилат, диклофенак, дифлунизал, меклофенамат, мефенамат, набуфетон, фенацетин, пироксикам и фенилбутазон, не влияют на указанную активность ГАМК. Кроме того, все испытанные НПВП не изменяют способности других антибиотиков (циноксацина, оксолиновой, налидиксиновой и пиромидиновой кислот) обращать действие ГАМК, хотя собственный эффект этих препаратов выражен намного слабее, чем у антимикробных средств пиперазинового ряда.

При фармакологическом анализе установлено, что действие НПВП специфично по отношению к антибиотикам; они не изменяют эффективность таких блокаторов активности ГАМК, как Ro 5135, питразепин, биксукуллин, SR 95531, стрихнин, D-тубокурарин, тебаин, секуринин, теофиллин или кофеин. Было высказано предположение о том, что на ГАМК-рецепторе существует особый аллостерический участок для НПВП, который индуцируется пиперазинхинолонами и взаимодействие НПВП с которым, в свою очередь, усиливает эффекты антибиотиков. Предполагается, что центры связывания НПВП и антибиотиков расположены на ГАМК-рецепторе вблизи друг друга [27]. Это предположение получило экспериментальное подтверждение при биохимическом исследовании механизма взаимодействия дифлунизала (2',4'-дифлуоро-4-гидрокси-3-бифенил-карбоксилатная кислота) с ГАМК-рецепторным комплексом. Оказалось, что дифлунизал увеличивает рецепторное связывание мусцимола и потенцирует активирующий эффект ГАМК на связывание флуниотразапама, являясь аллостерическим активатором ГАМК-рецепторного комплекса [55]. Аллостерический характер взаимодействия с ГАМК-рецептором установлен для производного фената – нифлумата. В зависимости от локализации рецептора и его субъединичного строения действие этого представителя НПВП может быть активирующим или ингибирующим, однако всегда аллостерическим [53]. Возможно, что подобный механизм прямого влияния НПВП на рецепторы ГАМК не является единственным, например, некоторые эффекты салицилата, в частности, влияние на электрическую активность нейронов, регулирующих дыхание, обращаются антагонистом ГАМК-рецепторов биксукуллином, что может свидетельствовать о связывании препарата активным центром рецептора [2].

Проведение периферических болевых импульсов осуществляется по волокнам малого диаметра классов А-δ и С, заканчивающимся полимодальными рецепторами (ноцицепторами), которые активируются механическими, температурными и химическими стимулами. До сих пор трудно с определенностью ответить на вопрос, являются ли ноцицептивные проводящие пути специфическими по отношению к восприятию боли или болевой стимул вызывает избыточную активацию рецепторов, в нормальных условиях участвующих в рефлекторной регуляции физиологических функций. Анатомические и электрофизиологические данные позволяют заключить, что не существует единственного центра боли в ЦНС; восходящие пути проведения ноцицептивной информации проецируются в ретикулярную формацию, гипоталамус, миндалину, отдельные области коры головного мозга [7]. В генерации болевого импульса принимает участие целый ряд эндогенных веществ: гистамин, серотонин, про-

стагландин. Кроме того, в восприятии боли показана значимость нейропептидов, таких как брадикинин и субстанция Р, а также многих цитокинов; общее число химических медиаторов, задействованных в ноцицепции, достигает нескольких десятков. Из разнообразия биохимических систем, регулирующих восприятие и обработку болевой информации, вытекает множество потенциальных точек приложения активности анальгетических фармакологических средств.

В начале настоящего обзора было отмечено, что для купирования боли используются препараты, принадлежащие к различным фармакологическим группам, с прецизионным механизмом действия. Среди них опиоиды, ГАМК-эргические соединения, антагонисты рецепторов НМДА, ваниллоиды, каннабиноиды. Уникальность развития обезболивающего действия НПВП обусловлена их способностью влиять на функциональное состояние многих систем, регулирующих ноцицепцию. Однако не всегда ясно, связана ли фармакологическая активность препаратов этой группы только с периферическими механизмами. Этот вопрос тем более актуален, что элементы перечисленных медиаторных систем распределены как в ЦНС, так и на периферии.

О возможности вовлечения центральных механизмов в контроль боли свидетельствуют данные иммунохимических исследований, которые указывают, в частности, что гипералгезия, ассоциированная с локальным воспалением, может быть связана с индукцией ЦОГ-2, наблюдающейся во всех исследованных отделах ЦНС [26]. При этом установлено, что изменения болевой чувствительности развиваются через 1 час после введения повреждающего агента, хотя индукция фермента и подъем уровня простагландина E₂ наблюдаются несколько позже - через 3 часа. Сходные результаты по динамике выраженности боли получены при проведении клинических испытаний эффективности местного и системного применения диклофенака [9]. В сравнительных исследованиях НПВП (кетопрофен, пироксикам, напроксен, нимесулид, парацетамол и диклофенак) часто оказываются более эффективными при интратекальном введении, чем при системном [39].

При исследовании механизмов обезболивания и снижения гиперсенситивности у животных при интратекальном введении НПВП выявлено, что в спинном мозге экспрессируется ЦОГ и наблюдается повышенное образование простагландин в при острой ноцицептивной стимуляции [16]. При введении в спинной мозг простагландины возбуждают нейроны, проецирующие в дорзальный рог и стимулируют высвобождение возбуждающих медиаторов. Простагландины спинного мозга вовлечены в процессы острой боли, а также возникновения и поддержания центральной сенситизации.

На первичных ноцицептивных нейронах дорзального ганг-

лия показана способность ацетилсалициловой кислоты значительно снижать их возбуждение [22]. При этом эффект препарата был обратимым, а его влияние характеризовалось "отрицательной кооперативностью", что свидетельствует о реализации прямого воздействия на нейрон, не опосредованного простагландинами. В развитии гиперчувствительности к боли, индуцированной длительным введением простагландина E₂ или дофамина, принимают участие такие цитокины как ФНО, интерлейкины ИЛ-1 и ИЛ-8. Действие цитокинов частично обращается индометацином и атенололом, а комбинация этих препаратов полностью блокирует гиперчувствительность [50]. Авторы предполагают, что в развитии гиперсенситивности принимают участие эйкозаноиды.

На уровне спинного мозга эффект НПВП, как показано для препарата FR140423 (3-дифлуорометил-1-(4-метоксифенил)-5-[4-(метилсульфинил)фенил]пирозол), может быть обусловлен активацией мет-энкефалиновой системы [43]. Действие препарата обращается при интратекальном (но не внутривенном) введении дипептида Leu-Arg, представляющего собой антагонист кинорфина - стимулятора высвобождения мет-энкефалина. Эффект не зависит от ингибитора NO-синтазы L-NAME или метиленового голубого, ингибирующего гуанилатциклазу. Возможный опиоид-зависимый механизм действия НПВП подчеркивается результатами клинических испытаний ибупрофена, для которого продемонстрирована способность активировать систему β-эндорфина, уровень которого у пациентов коррелирует с анальгетической активностью НПВП [63]. В экспериментах на крысах продемонстрирована анальгетическая активность нимесулида в формалиновом тесте и тесте отдергивания хвоста. Более того, гипералгезия, вызванная введением донора NO нитроглицерина, предотвращается нимесулидом. При этом НПВП существенно ингибирует активацию нейронов (измеряемую по индукции экспрессии Fos) в супраоптической ядре, вентролатеральной области серого вещества вокруг Сильве-ва водопровода, голубом пятне, ядрах солитарного тракта [58].

Приведенные примеры свидетельствуют о возможных независимых от простагландинов механизмах в действии НПВП. Дополнительный, не связанный с простагландинами механизм анальгетической активности описан в литературе в отношении селективных ингибиторов ЦОГ-2 мелоксикама и целекоксиба [33, 59]. В настоящее время исследования обезболивающего действия НПВП продолжаются, но уже полученные результаты позволяют надеяться, что препараты этой группы будут продолжать использоваться клиницистами, возможно, по более широким показаниям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лемин Е.Ю., Чурюканов В.В. Центральный компонент в механизме болеутоляющего действия нестероидных противовоспалительных средств. Эксп. клинич. фармакол., 1995, 58, 4, 59-62
2. Akada S., Takeda S., Ogawa R. Salicylate action on medullary inspiratory neuron activity in a brainstem-spinal cord preparation from newborn rats. Anesth. Analg., 2003, 96, 407-411
3. Akaike N., Shirasaki T., Yakushiji T. Quinolones and fenbupren interact with GABAA receptor in dissociated hippocampal cells of rat. J. Neurophysiol., 1991, 66, 497-504
4. Attal N., Bouhassira D. Recent pharmacologic approaches to pain. Ann. Pharm. Fr., 2000, 58, 121-134
5. Baron R. Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. Anaesthesist, 2000, 49, 373-386
6. Beirith A., Santos A.R., Rodrigues A.L. et al. Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyron in formalin, capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action. Eur. J. Pharmacol., 1998, 345, 233-45.
7. Besson J.M. The complexity of physiopharmacologic aspects of pain. Drugs, 1997, 53, suppl. 2, 1-9
8. Burgaud J.L., Riffaud J.P., Del Soldato P. Nitric-oxide releasing molecules: a new class of drugs with several major indications. Curr. Pharm. Des., 2002, 8, 201-213
9. Burian M., Tegeder I., Seegel M. et al. Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in a model of human inflammatory pain. Clin. Pharmacol. Ther., 2003, 74, 113-120
10. Cadas H., Gaillet S., Beltramo M. et al. Biosynthesis of an endogenous cannabinoid precursor in neurons and its control by calcium and cAMP. J. Neurosci., 1996, 16, 3934-3942
11. Capasso A., Sorrentino L. Arachidonic acid and its metabolites are involved in the expression of morphine dependence in guinea-pig isolated ileum. Eur. J. Pharmacol., 1997, 330, 199-204
12. Carlsson K.H., Monzel W., Jurna I. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents, metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. Pain, 1988, 32, 313-326
13. De Sarro A., De Sarro G. Adverse reactions to fluoroquinolones. An overview on mechanistic aspects. Curr. Med. Chem., 2001, 8, 371-384
14. Dickie B.G., Annels S.J., Davies J.A. Effects of cyclo-oxygenase inhibition upon glutamate release from rat cerebellum. Neuroreport, 1994, 5, 393-396.

15. Edwards S.R., Mather L.E., Lin Y. et al. Glutamate and kynureinate in the rat central nervous system following treatments with tail ischaemia or diclofenac. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2000, 52, 59-66
16. Eisenach J.C., Curry R., Hood D.D. et al. Phase I safety assessment of intrathecal ketorolac. *Pain*, 2002, 99, 599-604
17. Eisenberg R.M. Short-term tolerance to morphine: effects of indomethacin. *Life Sci.*, 1982, 30, 1399-1405
18. Farquhar-Smith W.P., Jaggar S.I., Rice A.S. Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB(1) and CB(2)-like receptors. *Pain*, 2002, 97, 11-21
19. Fatehi M., Tanomand A., Fatehi-Hassanabad Z. Effects of endotoxin-induced shock on withdrawal contractions in the Guinea-pig isolated ileum. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2002, 29, 608-611
20. Fattore L., Melis M., Diana M. et al. The cyclo-oxygenase inhibitor nimesulide induces conditioned place preference in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 406, 75-77
21. Franklin A., Parmentier-Batteur S., Walter L. et al. Palmitoylethanolamide increases after focal cerebral ischemia and potentiates microglial cell motility. *J. Neurosci.*, 2003, 23, 7767-7775
22. Greffrath W., Kirschstein T., Nawrath H. et al. Acetylsalicylic acid reduces heat responses in rat nociceptive primary sensory neurons - evidence for a new mechanism of action. *Neurosci. Lett.*, 2002, 320, 61-64
23. Guhring H., Gorig M., Ates M. et al. Suppressed injury-induced rise in spinal prostaglandin E2 production and reduced early thermal hyperalgesia in iNOS-deficient mice. *J. Neurosci.*, 2000, 20, 6714-6720
24. Guitton M.J., Caston J., Ruel J. et al. Salicylate induces tinnitus through activation of cochlear NMDA receptors. *J. Neurosci.*, 2003, 23, 3944-3952
25. Halliwell R.F., Davey P.G., Lambert J.J. The effects of quinolones and NSAIDs upon GABA-evoked currents recorded from rat dorsal root ganglion neurones. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1991, 27, 209-218
26. Ibuki T., Matsumura K., Yamazaki Y. et al. Cyclooxygenase-2 is induced in the endothelial cells throughout the central nervous system during carrageenan-induced hind paw inflammation; its possible role in hyperalgesia. *J. Neurochem.*, 2003, 86, 318-328
27. Imanishi T., Akahane K., Akaike N. Evidence that a hybrid molecule of norfloxacin and biphenylacetic acid is a potent antagonist at the GABAA receptor. *Neuropharmacol.*, 1996, 35, 1271-1277
28. Jensen S., Hansen A.C. Abuse of codeine separated from over-the-counter drugs containing acetylsalicylic acid and codeine. *Int. J. Legal Med.*, 1993, 105, 279-281
29. Jerman J.C., Gray J., Brough S.J. et al. Comparison of effects of anandamide at recombinant and endogenous rat vanilloid receptors. *Br. J. Anaesth.*, 2002, 89, 882-887
30. Kita H., Matsuo H., Takanaga H. et al. In vivo and in vitro toxicodynamic analyses of new quinolone and nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced effects on the central nervous system. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999, 43, 1091-1097
31. Krakow M.S., Ehrenpreis E.D., Ehrenpreis S. Inhibition by indomethacin of naloxone-precipitated opiate withdrawal contraction in isolated guinea pig myenteric plexus-longitudinal muscle preparation. *Life Sci.*, 1986, 39, 243-247
32. Lazaro-Ibanez G.G., Torres-Lopez J.E., Granados-Soto V. Participation of the nitric oxide-cyclic GMP-ATP-sensitive K(+) channel pathway in the antinociceptive action of ketorolac. *Eur. J. Pharmacol.*, 2001, 426, 39-44
33. Lopez-Garcia J.A., Laird J.M. Central antinociceptive effects of meloxicam on rat spinal cord in vitro. *Neuroreport*, 1998, 9, 647-651
34. MacPherson R.D. New directions in pain management. *Drugs Today (Barc)*, 2002, 38, 135-145
35. Mateos-Careres P.J., Garcia-Mendez A., Farre J. et al. Prior aspirin use in unstable angina patients with modified plasma inflammatory markers and endothelial nitric oxide synthase in neutrophils. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2002, 32, 895-900
36. McDonnell F.J., Sloan J.W., Hamann S.R. Advances in cancer pain management. *Curr. Oncol. Rep.*, 2000, 2, 351-357
37. Melis M., Diana M., Gessa G.L. Cyclo-oxygenase-inhibitors increase morphine effects on mesolimbic dopamine neurons. *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 387, R1-R3
38. Minota S., Watanabe S. Inhibitory effects of arachidonic acid on nicotinic transmission in bullfrog sympathetic neurons. *J. Neurophysiol.*, 1997, 78, 2396-2401
39. Miranda H.F., Lopez J., Sierralta F. et al. NSAID antinociception measured in a chemical and a thermal assay in mice. *Pain Res. Manag.*, 2001, 6, 190-196
40. Nabeshima T., Kameyama T. Effects of difenamilole on behavior maintained by schedule of positive reinforcement. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 1977, 73, 961-972
41. Niederberger E., Tegeder I., Schafer C. et al. Opposite effects of rofecoxib on nuclear factor-kappaB and activating protein-1 activation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 304, 1153-1160
42. Nielsen J.A., Sparber S.B. Indomethacin facilitates acute tolerance to and dependence upon morphine as measured by changes in fixed-ratio behavior and rectal temperature in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1985, 22, 921-931
43. Ochi T., Motoyama Y., Goto T. The spinal antinociceptive effect of FR140423 is mediated through kyotorphin receptors. *Life Sci.*, 2000, 66, 2239-2245
44. Orti E., Coirini H., Pico J.C. Site-specific effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lysine clonixinate on rat brain opioid receptors. *Pharmacology*, 1999, 58, 190-199
45. Peng B.G., Chen S., Lin X. Aspirin selectively augmented N-methyl-D-aspartate types of glutamate responses in cultured spiral ganglion neurons of mice. *Neurosci. Lett.*, 2003, 343, 21-24
46. Powell K.J., Hosokawa A., Bell A. et al. Comparative effects of cyclo-oxygenase and nitric oxide synthase inhibition on the development and reversal of spinal opioid tolerance. *Br. J. Pharmacol.*, 1999, 127, 631-644
47. Powell K.J., Quirion R., Jhamandas K. Inhibition of neurokinin-1-substance P receptor and prostanoid activity prevents and reverses the development of morphine tolerance in vivo and the morphine-induced increase in CGRP expression in cultured dorsal root ganglion neurons. *Eur. J. Neurosci.*, 2003, 18, 1572-1583
48. Ralevic V., Kendall D.A., Jerman J.C. et al. Cannabinoid activation of recombinant and endogenous vanilloid receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 2001, 424, 211-219
49. Ramer R., Brune K., Pahl A. et al. R(+)-methanandamide induces cyclooxygenase-2 expression in human neuroglioma cells via a non-cannabinoid receptor-mediated mechanism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, 286, 1144-1152
50. Sachs D., Cunha F.Q., Poole S. et al. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity. *Pain*, 2002, 96, 89-97
51. Schwartz R.D., Yu X. Inhibition of GABA-gated chloride channel function by arachidonic acid. *Brain Res.*, 1992, 585, 405-410
52. Segev S., Rehavi M., Rubinstein E. Quinolones, theophylline, and diclofenac interactions with the gamma-aminobutyric acid receptor. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1988, 32, 1624-1626
53. Sinkkonen S.T., Mansikkamaki S., Moykkynen T. et al. Receptor subtype-dependent positive and negative modulation of GABA(A) receptor function by niflumic acid, a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Mol. Pharmacol.*, 2003, 64, 753-763
54. Sotgiu M.L., Biella G., Formaglio F. et al. Central effect of ketorolac involving NMDA receptors activity. *Brain Res.*, 1998, 813, 223-226
55. Squires R.F., Ai J., Witt M.R. et al. Honokiol and magnolol increase the number of [3H]muscimol binding sites three-fold in rat forebrain membranes in vitro using a filtration assay, by allosterically increasing the affinities of low-affinity sites. *Neurochem. Res.*, 1999, 24, 1593-1602
56. Squires R.F., Saederup E. Indomethacin/ibuprofen-like anti-inflammatory agents selectively potentiate the gamma-aminobutyric acid-antagonistic effects of several norfloxacin-like quinolone antibacterial agents on [35S]t-butylbicyclopheosphorothionate binding. *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 795-800
57. Stephenson D.T., Lemere C.A., Selkoe D.J. et al. Cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) immunoreactivity is elevated in Alzheimer's disease brain. *Neurobiol. Dis.*, 1996, 3, 51-63

58. Tassorelli C., Greco R., Sandrini G. et al. Central components of the analgesic/antihyperalgesic effect of nimesulide: studies in animal models of pain and hyperalgesia. *Drugs*, 2003, 63, suppl. 1, 9-22
59. Tegeder I., Niederberger E., Vetter G. et al. Effects of selective COX-1 and -2 inhibition on formalin-evoked nociceptive behaviour and prostaglandin E(2) release in the spinal cord. *J. Neurochem.*, 2001, 79, 777-786
60. Tejwani G.A., Rattan A.K. Antagonism of antinociception produced by intrathecal clonidine by ketorolac in the rat: the role of the opioid system. *Anesth. Analg.*, 2000, 90, 1152-1156
61. Tonussi C.R., Ferreira S.H. Mechanism of diclofenac analgesia: direct blockade of inflammatory sensitization. *Eur. J. Pharmacol.*, 1994, 251, 173-179
62. Trang T., Sutak M., Quirion R. et al. The role of spinal neuropeptides and prostaglandins in opioid physical dependence. *Br. J. Pharmacol.*, 2002, 136, 37-48
63. Troullos E., Hargreaves K.M., Dionne R.A. Ibuprofen elevates immunoreactive beta-endorphin levels in humans during surgical stress. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1997, 62, 74-81
64. Valeri P., Morrone L.A., Romanelli L. et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on withdrawal responses in guinea pig ileum after a brief exposure to morphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1993, 264, 1028-1032.
65. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New Biol.*, 1971, 231, 232-235
66. Vaughan C.W. Enhancement of opioid inhibition of GABAergic synaptic transmission by cyclo-oxygenase inhibitors in rat periaqueductal grey neurones. *Br. J. Pharmacol.*, 1998, 123, 1479-1481
67. Wiertelak E.P., Furness L.E., Watkins L.R. et al. Illness-induced hyperalgesia is mediated by a spinal NMDA-nitric oxide cascade. *Brain Res.*, 1994, 664, 9-16
68. Wong C.L., Wai M.K., Roberts M.B. The effect of aspirin and paracetamol on the increased naloxone potency induced by morphine pretreatment. *Eur. J. Pharmacol.*, 1980, 67, 241-246

Поступила 15.11.03